

⑪ 公開特許公報 (A) 昭63-275576

⑤Int.Cl.
C 07 D 303/48
A 61 K 31/495
C 07 D 405/12
407/12

識別記号
A B E
A B S
A E D
2 0 7
3 0 3

厅内整理番号
7252-4C
6761-4C
6529-4C

⑥公開 昭和63年(1988)11月14日
審査請求 未請求 発明の数 6 (全18頁)

⑦発明の名称 ピペラジン誘導体

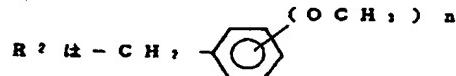
⑧特 願 昭62-112141
⑨出 願 昭62(1987)5月8日

⑩発明者 真崎 光夫 千葉県千葉市真砂5-11-6
⑪発明者 森藤 直哉 埼玉県久喜市下早見1133-29
⑫発明者 原 薫 埼玉県三郷市早稻田6-19-6
⑬発明者 武田 裕光 埼玉県北葛飾郡鶴宮町栄1-5-17
⑭発明者 真崎 知生 茨城県新治郡桜村竹園3-201-1
⑮出願人 日本ケミファ株式会社 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

明細書

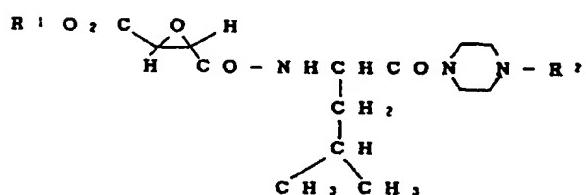
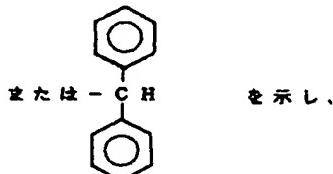
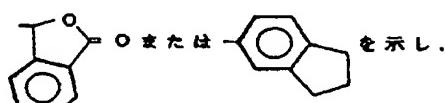
1. 発明の名称

ピペラジン誘導体



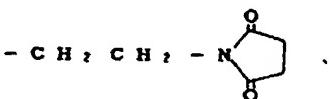
2. 特許請求の範囲

1. 一般式、

(式中、R¹は、アラルキル基、フェニル基、

nは0ないし3の整数を示す。)
で表わされるピペラジン誘導体。

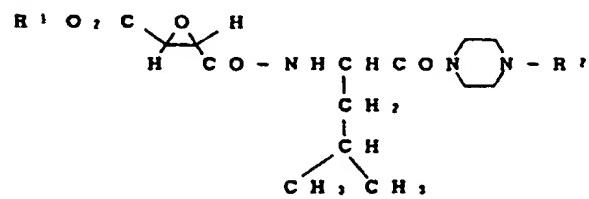
2. 一般式

(式中、R¹は、アラルキル基、フェニル基、

特開昭63-275576(2)

0は0ないし3の整数を示す。)

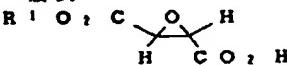
で表わされる化合物またはその反応性誘導体を反応させることを特徴とする一般式。



(式中、R¹およびR²は前記と同じ。)

で表わされるピペラジン誘導体の製造方法。

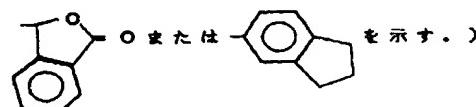
3. 一般式



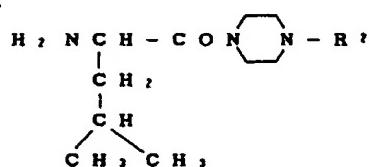
(式中、R¹は、アラルキル基、フェニル基、



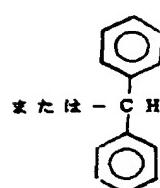
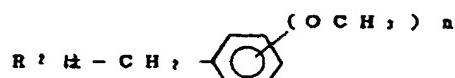
$-CH_2 O_2 CC(CH_3)_3$ 、



で表わされる化合物またはその反応性誘導体と一般式



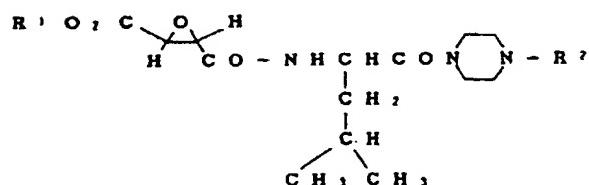
(式中、



を示し、

nは0ないし3の整数を示す。)

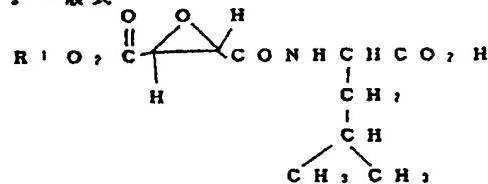
で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式。



(式中、R¹およびR²は前記と同じ。)

で表わされるピペラジン誘導体の製造方法。

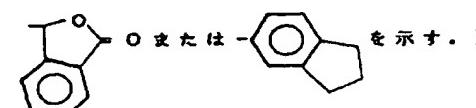
4. 一般式



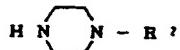
(式中、R¹は、アラルキル基、フェニル基、



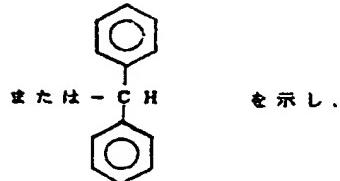
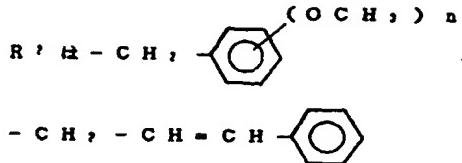
$-CH_2 O_2 CC(CH_3)_3$ 、



で表わされる化合物またはその反応性誘導体と一般式



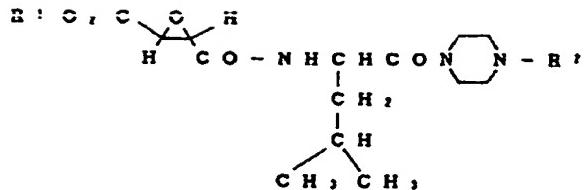
(式中、



を示し、

α は0ないし3の整数を示す。)

で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式



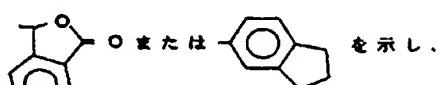
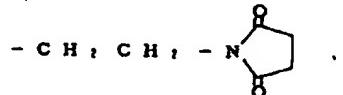
(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ。)

で表わされるビペラジン誘導体の製造方法。

5. 一般式

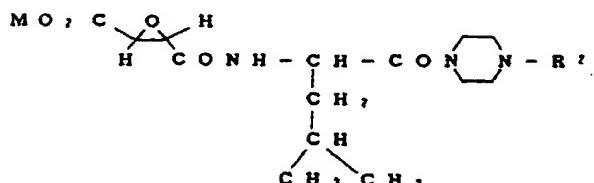
$\text{R}^1 \text{X}$

(式中、 R^1 は、アラルキル基、フェニル基、

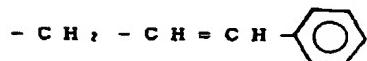


を示し、
 X はハロゲン原子を示す。)

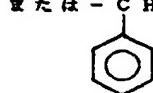
で表わされる化合物と一般式



(式中、



を示し、

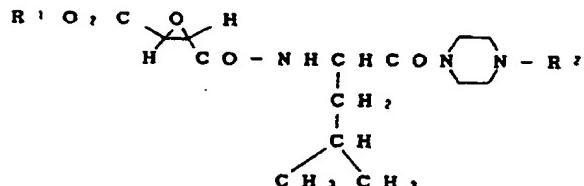


α は0ないし3の整数を示す。

M は、ナトリウム、カリウム、アンモニアを示す。)

で表わされる化合物を反応させることを特徴とす

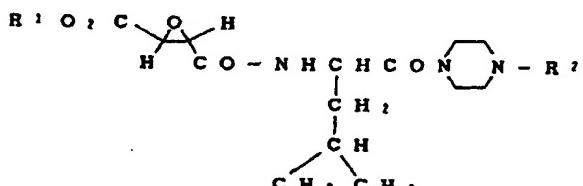
6. 一般式



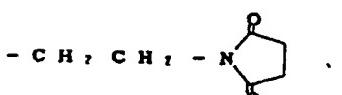
(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ。)

で表わされるビペラジン誘導体の製造方法。

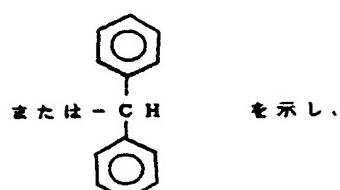
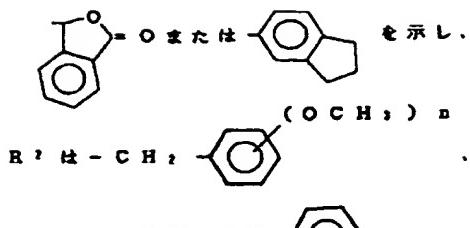
6. 一般式



(式中、 R^1 は、アラルキル基、フェニル基、

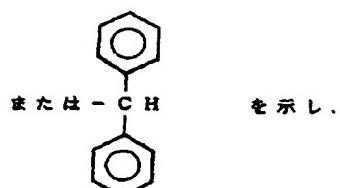


X はハロゲン原子を示す。)



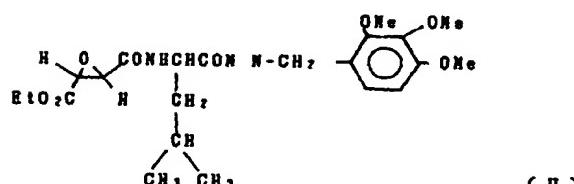
（式中、R₂は、アラルキル基、フェニル基、
で表わされるビペラジン誘導体を含有する医薬組
成物。

以下余白



（式中、R₂は、アラルキル基、フェニル基、
で表わされるビペラジン誘導体に関する。

本発明者は、先に次の式（II）。

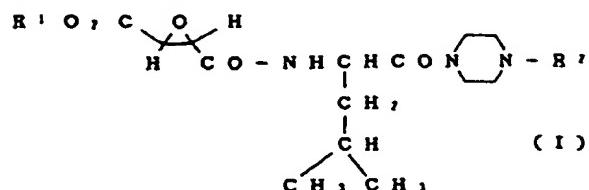


で表わされる化合物及びその誘導体が、心筋梗塞
症の予防または治療剤として有用であることを見
い出し特許出願している（真崎ら、特開昭57-
169478、58-126879）。

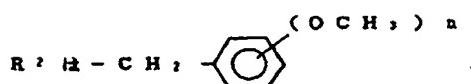
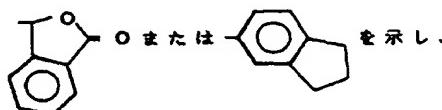
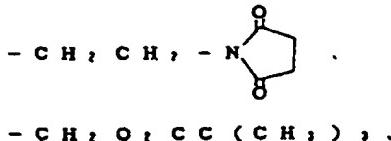
原ら（バイオメディカルリサーチ4(1)12

3. 発明の詳細な説明

本発明はビペラジン誘導体に関し、更に詳細に
は、次の一般式（I）。



（式中、R₂は、アラルキル基、フェニル基、
で表わされるビペラジン誘導体を含有する医薬組
成物。



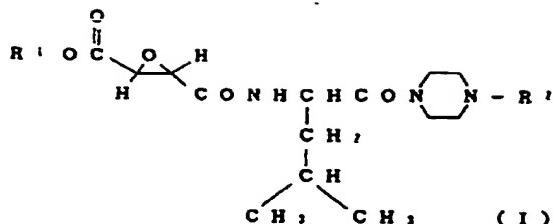
1~124頁、1983年）は、上記の式（II）
で表わされるビラジン誘導体がチオール基が活性
の発現に関与する蛋白分解酵素であるババイン、
カルシウムイオン活性化ニュートラル・プロテア
ーゼ（CANP）などに対する阻害活性を有する
ことを確認している。

ところで、上記式（II）で表わされるビペラジ
ン誘導体は経口投与の場合、奏効発現のための有
効な血中濃度を得るために高用量を用いる必要
がある。しかしながら高用量を用いる場合には、
長期使用すると副作用が発現することもあり、低
用量で有効な血中濃度を得て奏効を発現させる物
質が求められていた。

本発明者は上記の事情に鑑み、錐意研究を行
なった結果、上記一般式（I）で表わされるビペ
ラジン誘導体が経口投与においてもチオール基が
活性の発現に関与するプロテアーゼの活性を阻害
することを見い出し本発明を完成した。

本発明を以下詳細に説明する。

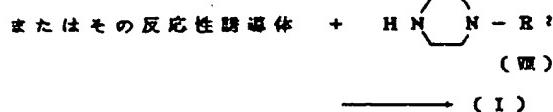
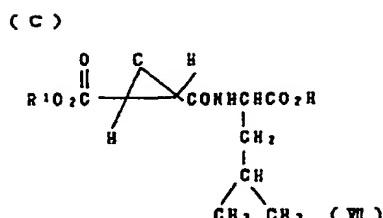
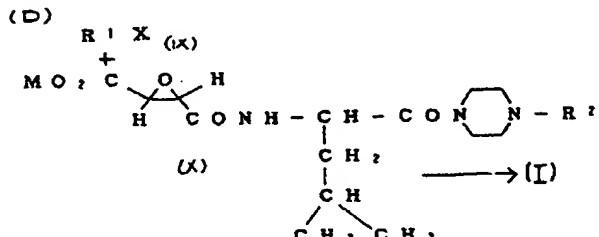
本発明の目的は、次の一般式（I）

(式中、R'及びR²は前記と同じ)

で表わされるビペラジン誘導体を提供するにある。又、上記一般式(I)で表されるビペラジン誘導体を得る方法を提供することも本発明の目的である。更に上記一般式(I)で表されるビペラジン誘導体を含有する医薬組成物を提供することも本発明の目的である。

上記一般式(I)でR'で示されるアラルキル基としては、ベンジル基、フェニルエチル基等が挙げられ、またR'で示される各基は置換基として、ハロゲン等を有していてもよい。

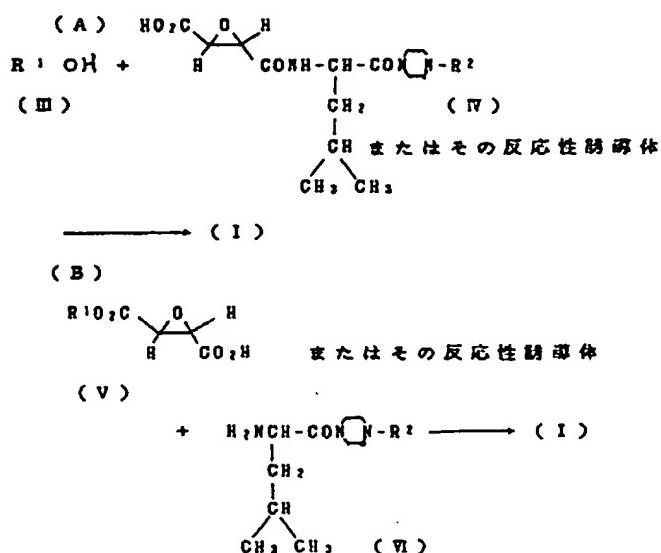
一般式(I)中のオキシランは、トランス体すなわち(2S, 3S)または(2R, 3R)配位のものが好ましい。

(R'およびR²は前記と同じ)(式中、Mは、ナトリウム、カリウム、アンモニアを、Xはハロゲン原子を示しR'およびR²は前記と同じ。)

上記(II)のエステル化反応において、一般式(IV)のカルボン酸の反応性誘導体としては、酸

また一般式(I)の化合物の置換剤、すなわち、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、フマール酸、マレイン酸、酒石酸などの塩も本発明に含まれる。

一般式(I)で表わされるビペラジン誘導体は、たとえば以下で示す方法等により得られる。



クロライド、酸プロマイド等の酸ハライド、混合法無水物等が挙げられる。

一般式(IV)の反応性誘導体を使用する場合の反応はジクロロエタン、ジクロロメタン、アセトニトリル等の有機溶媒中で、室温～沸騰温度下に1～5時間行なう。

また、一般式(IV)のカルボン酸またはその塩をそのまま反応させるには、ジクロロメタン、トリエチルアミン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ピリジン等の有機溶媒中、-10℃～沸騰温度で1～30時間反応させるが、ルイス酸、1-メチル-2-クロロピリジニウムメチル硫酸塩などの1-アルキル-2-ハロピリジニウム塩、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのエステル合成に使用される縮合剤を共存させることが好ましい。

上記の(B)および(C)の各縮合反応は、通常の酸クロライド法または混合法無水物法あるいは、公知の縮合剤たとえば、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド等による。

ニトロイミドの共存下、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中、
-10~40℃好ましくは-5~30℃で行なわれる。

さらに、活性なハロゲンを有する一般式 R₁C₂ (R₁は前記と同じ) で表わされる化合物と式 (IV) のカルボン酸またはその塩をヨウ化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の存在下、ジメチルホルムアミドアセトン等の有機溶媒中、0℃~沸騰温度で反応させることにより得られる。R₁C₂の例としては、たとえばビバリン酸、クロロメチルエステル、3-クロロフタリド等が挙げられる。

本発明化合物が心筋梗塞の治療および予防剤として有用であることは、特開昭58-126879等に記載の方法により確認される。

一方、本発明化合物がババインに対する活性阻害作用を有し、しかも経口投与においても奏効の発現を得ることができることは、次に示す試験例1および2より明らかである。

(結果)

表 1 ババインの阻害活性 IC₅₀ (M)

R		
	1.0 × 10 ⁻⁶	6.7 × 10 ⁻⁶
	4.0 × 10 ⁻⁶	5.0 × 10 ⁻⁶
	1.6 × 10 ⁻⁶	3.5 × 10 ⁻⁶
	3.1 × 10 ⁻⁶	3.3 × 10 ⁻⁶
	1.5 × 10 ⁻⁶	5.0 × 10 ⁻⁶
	5.2 × 10 ⁻⁶	
C ₆ H ₅ O-	7.0 × 10 ⁻⁶	8.2 × 10 ⁻⁶
(比較化合物)		

試験例 1 ババインに対する活性阻害作用

(試験方法)

10 mMのシスティン、4 mMのエチレンジアミン四酢酸、50 mMのトリス-塩酸 pH 8.0 および被験化合物を含むババイン (0.7 μg) 沸液 (0.25 mL) を15分間37℃で加温した後、0.25 mLの1%カゼインを加え、さらに37℃で20分間加温した。その後、1 mLの4%過塩素酸を加え、反応を停止させた。300 nmで20分間遠心分離した後、上澄み液の280 nmの吸光度 B を ~~活性化合物~~ が存在しないコントロールの吸光度 A と比較した阻害率を求めた。

$$\text{阻害率} = (A - B) / A \times 100$$

以下余白

試験例2 実験血清中の安定性

(試験方法)

被験化合物 100 μg に、蒸留水で3倍希釈した家兔血清 1 mL を加え、37°C で5分間インキュベートしたのち、0.5Mリン酸緩衝液 (pH 2.0) 1 mL ならびにローヘキサン 6 mL を加えて15分間振盪した。遠心分離 (3000 r.p.m. 10分間) して有機層 4 mL を分取し、内部標準溶液 (ベンズアミドのクロロホルム溶液…4 mg / 100 mL) 0.5 mL を添加したのち、減圧下溶媒を除去した。クロロホルム 50 μL を加えて残留物を溶解し、その 10 μL を薄層板 (メルフ社製シリカゲル、60 F₂₅) にスポットして酢酸エチル-酢酸-水 (4 : 1 : 1 v/v/v) を用いて展開した。風乾したのち、薄層板をクロマトスキャナー (島津 2被長クロマトスキャナー CS-910) を用いて被長 230 mm でジグザグスキャンし被験化合物の測定を行なった。なお、被験化合物 100 μg に3倍希釈血清 1 mL、0.5Mリン酸緩衝液 (pH 7.0) およびローホキサンを用いた場合の測定結果を示す。

以上、試験例1 (および2) から本発明化合物は、式(I)で表わされる化合物に比べ、ババインに対する阻害作用は、同等もしくはそれ以上の有意な活性を示し、一方、血清中での安定性をみると試験例2では、式(I)の化合物に比べ約2倍の残存率を示した。そのことは血清中の分離酵素に対して抵抗性の強いことを示している。そのため、^{本発明化合物が持つ}血清での安定性および組織移行性の向上^{により}経口投与でも有效地に薬効の発現することを示している。

本発明化合物の臨床上の使用としては、心筋梗塞の予防および治療剤、チオールプロテアーゼの関与する疾患である炎症、筋ジストロフィー腎性高血圧症の治療剤が挙げられる。

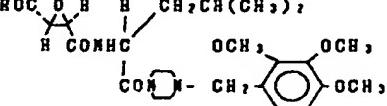
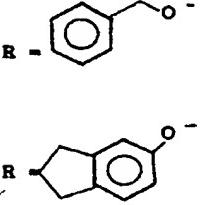
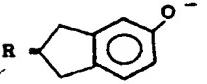
本発明における一般式(I)の化合物およびその塩の投与量は、化合物の種類および症状の程度によって異なるが、通常は経口投与の場合1日約10 mg ~ 1 g を患者に投与すればよい。

一般式(I)で表わされる化合物およびその塩は、通常は製剤的担体と共に製剤組成物の形態と

ヘキサンを手早く加え直ちに振盪したのち同様の操作を行なって得られた値を 100 % として血清中で 5 分間インキュベートした場合の各化合物の残存率を算出した。

(結果)

表 2

ROCO ₂ H R H COMHC COM-CH ₂ -C(=O)-OCH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂ OCH ₃ OCH ₃	残存率 (%)
		
	R = C ₂ H ₅ O ⁻	100
	R = C ₂ H ₅ O ⁻	91
	R = C ₂ H ₅ O ⁻	52
(比較化合物)		

される。担体としては、使用形態に応じた薬剤を調整するのに通常使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤が用いられる。

投与形態としては、注射剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、袋剤などいずれの形態でも可能である。

錠剤の形態として用いるに際しては担体として、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖液、デンプン、炭酸カルシウム、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパン、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシルメチルセルロース、メチルセルロース、リン酸カリウム等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、ステアリン酸塩、ホウ酸塩、固体ポリエチレングリコール等の滑沢剤等この分野で広く用いられているものを使用することができる。さらに必要に応じて適

衣膜、ゼラチン被包錠、フィルムコーティング錠等にすることもできる。

注射剤として調製される場合には、希釈剤として、例えば水、エチルアルコール、プロピレンジリコール、ポリオキシエチレンソルビット、ソルビタンエステル等を挙げることができる。この際、等張性の溶液を調製するのに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを含有させてもよく、また、通常の溶解補助剤、緩衝剤、無酸化剤、保存剤を必要に応じて含有させてもよい。

次に実施例、参考例を挙げて本発明を具体的に説明する。

[参考例1]

(2R,3R)-3-[(S) - 3-メチル-1- {4- (2,3,4-トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン-1-イルカルボニル} ブチルカルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸エチルエステル 34.7 g をエタノール 250 mL に溶解し、0.5 N 水酸化ナトリウム-エタノール溶液 120 mL を氷冷しながら加える。室温で2時間攪拌後、溶液を減圧留去し残渣に水 250 mL を加え、酢酸エチルで抽出する。水層を分離し、濾絞乾燥し、さらに五酸化リンのデシケーターにて減圧乾燥し、標題化合物を淡黄色粉末として 31 g 得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ :

0.94 (6H, d, J = 6 Hz),
1.3 ~ 1.7 (m, 3H),
2.2 ~ 2.6 (4H, m),
3.37 (1H, d, J = 2 Hz),
3.49 (1H, d, J = 2 Hz),
3.5 ~ 3.7 (6H, m),
3.81 (3H, s),
3.83 (3H, s),
3.86 (3H, s).

(2R,3R)-3-[(S) - 3-メチル-1- {4- (2,3,4-トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン-1-イルカルボニル} ブチルカルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸エチルエステル 39.17 g (87.4%) を得た。

[参考例2]

(2R,3R)-3-[(S) - 3-メチル-1- {4- (2,3,4-トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン-1-イルカルボニル} ブチルカルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸カリウム塩

(2R,3R)-3-[(S) - 3-メチル-1- {4- (2,3,4-トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン-1-イルカルボニル} ブチルカルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸エチルエステルをエタノール (300 mL) に溶解させ、氷冷下 0.5 N 水酸化カリウム-エタノール溶液 (152 mL) を加えた。室温で 2.5 時間放置させたのち、溶液を 50 °C 以下で減圧留去し、残渣に水 (300 mL) を加え、酢酸エチルで洗浄する。水層を分離し、濾絞乾燥し、さらに五酸化リン上で減圧乾燥することにより、黄色粉

末として標題化合物 39.17 g (87.4%) を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ :

0.94 (6H, d, J = 6 Hz),
1.5 ~ 1.8 (3H, m),
2.2 ~ 2.7 (4H, m),
3.37 (1H, d, J = 2 Hz),
3.4 ~ 3.7 (6H, m),
3.49 (1H, d, J = 2 Hz),
3.82 (3H, s),
3.83 (3H, s),
3.86 (3H, s),
4.7 ~ 5.1 (1H, m),
6.73 (1H, d, J = 9 Hz),
7.01 (1H, d, J = 9 Hz)

[参考例3]

(2R,3R)-3-[(S) - 3-メチル-1- {4- (3-フェニル-2-プロペニル) ピペラジン-1-イルカルボニル} ブチルカルバモイル] オキシラン-2-カルボンエチルエステル

(2R, 3R)-3-[(S)-1-(カルボキシ-3-メチルブチルカルバモイル) オキシラン-2-カルボン酸エチル 120.25 g (44.0 mmol), N-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 67.38 g (44.0 mmol) の酢酸エチル (600 mL) 溶液を 0~5°C に冷却し、これに、N,N'-ジシクロヘキシルカルボダイミド 90.78 g (44.0 mmol) の酢酸エチル (220 mL) 溶液を 0~4°C で加えた。同温度で 2~5 時間攪拌し、ついで N-シンナシルビペラジン 80.92 g (40.0 mmol) の酢酸エチル (220 mL) 溶液を 同温度で 加えた (1 時間所要)。同温度で 4 時間攪拌したのち、反応混合物をろ過、酢酸エチルで洗浄した。ろ液および洗液を合わせて、饱和食塩水 (1.5 L) に注ぎ込み攪拌した。有機層を冷却 0.5 N 水酸化ナトリウム (0.9 L × 2) および饱和食塩水 (1.5 L × 2) で洗浄後、芒硝で乾燥した。減圧蒸留後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物

84.00 g を淡黄色固体として得た。

IR ν_{max} cm⁻¹:

2960, 1750, 1695, 1640,
1450, 1200, 1000, 900,
745, 695

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.92 (3H, d, J = 6 Hz),
0.99 (3H, d, J = 6 Hz),
1.1~1.8 (3H, m),
1.29 (3H, t, J = 7 Hz),
2.2~2.6 (4H, n),
3.17 (2H, d, J = 6 Hz),
3.3~3.7 (4H, m),
3.56 (1H, d, J = 2 Hz),
3.68 (1H, d, J = 2 Hz),
4.24 (2H, q, J = 7 Hz),
4.7~5.1 (1H, m),
6.0~6.6 (2H, m),
6.74 (1H, b d, d),
7.1~7.4 (5H, m)

[参考例 4]

(2R, 3R)-3-[(S)-3-メチル-1-(4-(3-フェニル-2-プロペニル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム塩

参考例 3 で得たエチルエステル体 49.64 g (108 mmol) にエタノール (300 mL) 溶液を氷冷し、これに 0.5 N 水酸化ナトリウム / エタノール (97.5 mmol) を加え、室温で 2 時間放置した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水 (450 mL) 溶解させ、酢酸エチル (150 mL × 3) で洗浄したのち、減圧乾燥させることにより、標題化合物 45.0 g を黄色固体として得た。

[\alpha]_D²⁵ -53.9°

(c 1.05; メタノール)

IR ν_{max} cm⁻¹:

2955, 1630, 1450, 1386,
1235, 1145, 1000, 970,
900, 740, 695

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.7~1.8 (9H, m),
2.0~2.7 (4H, m),
2.7~3.9 (8H, m),
4.8~5.2 (1H, m),
5.9~6.6 (2H, m),
7.1~7.5 (5H, m)

[実施例 1]

(1) (2R, 3R)-3-[(S)-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸ベンジルエステル

参考例 1 で得たナトリウム塩 5.16 g (10.0 mmol) をよく粉砕し、アルミナを通したジクロロメタン 20 mL に溶解する。これに氷冷下、1-メチル-2-クロロピリジニウムメチル硫酸塩ジクロロメタン溶液 (11 mmol) を滴下し、次に室温にてベンジルアルコール 1.19 g (11 mmol) およびトリエチルアミン 1.

1.1 g (11.0 mmol) のジクロロメタン 1.0 mL 溶液 (1.0 mL) を加え一夜攪拌する。溶液を減圧留去し、新たに酢酸エチル 2.0 mL を加え、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、芒硝乾燥後溶媒留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物 1.94 g を白色固体として得た。

$[\alpha]_{D}^{25} = -42.1^\circ$

(c 1.14; メタノール)

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.94 (6H, d × 2, J = 6 Hz),
1.2 ~ 1.8 (3H, m),
2.2 ~ 2.6 (4H, m),
3.3 ~ 3.6 (6H, m),
3.61 (1H, d, J = 2 Hz),
3.70 (1H, d, J = 2 Hz),
3.84 (3H, s),
3.86 (6H, s),
4.7 ~ 5.0 (1H, m),
5.19 (2H, s).

m.p.を得た。

m.p. 123°C (分解)

$[\alpha]_{D}^{25} = -35.2^\circ$

(c 1.24; メタノール)

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.7 ~ 1.1 (6H, m),
1.2 ~ 1.8 (3H, m),
2.4 ~ 3.4 (4H, m),
3.4 ~ 4.4 (m, 6H),
3.63 (1H, d, J = 2 Hz),
3.74 (1H, d, J = 2 Hz),
3.84 (6H, s),
3.89 (3H, s),
4.4 ~ 5.0 (1H, m),
5.19 (2H, s),
6.5 ~ 7.5 (3H, m),
5.19 (2H, s),
6.5 ~ 7.5 (3H, m),
7.35 (5H, s),
8.0 ~ 8.5 (1H, m)

7.45 ~ 8.0 (3H, m)

IR (KBr) cm⁻¹:

3540, 3450, 3400, 3300,
3250, 3060, 3030, 2950,
2870, 2825, 1750, 1690,
1640, 1620, 1600, 1490,
1465, 1280, 1190, 1095,
1000, 900, 750, 700

(ii) (2R, 3R)-3-[(S)-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ベンジル 1/2 硫酸塩

上記で得たベンジルエステル 1.77 g (3.03 mmol) を 2-ブタノン 1.0 mL に溶解し、氷浴下、97% 硫酸 1.52 mg (1.5 mmol) をメチルエチルケトン 1 mL を用い完全に加える。一夜放置後、析出する結晶をろ過して、母液をさらに -20°C で冷却し析出する結晶をろ過、合せた結晶を減圧下乾燥し、硫酸塩 1.475

IR (KBr) cm⁻¹:

3530, 3500, 3450, 3400,
3000, 2950, 2860, 2825,
1740, 1680, 1645, 1620,
1600, 1495, 1465, 1280,
1190, 1115, 1100, 1030,
1005, 955, 900, 750,
700, 620

【実施例 2】

(i) (2R, 3R)-3-[(S)-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸 2-(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)エチルエステル

参考例 1 で得たナトリウム塩 5.155 mg (10.0 mmol) に、アルミナを通したジクロロメタン 2.0 mL を加え溶解する。氷浴下、1-メチル-2-クロロピリジニウムメチル硫酸塩溶液 (1.1 mmol) を滴下し、次に室温にて

N-ヒドロキシニチルニハク酸イミド 1.575 g
(11.0 mmol, トリエチルアミン 1.113 mmol (11.0 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を加え一夜搅拌する。溶液を減圧下留去し、新たに酢酸エチルを加え、水、飽和重曹水、水の順で洗浄 (各 20 mL) し、芒硝乾燥後、溶媒留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1.41 g の標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.95 (6H, d × 2, J = 6 Hz),
1.2~1.8 (3H, m),
2.2~2.6 (4H, m),
2.73 (4H, s),
3.3~4.1 (6H, m),
3.49 (2H, s),
3.55 (1H, d, J = 2 Hz),
3.68 (1H, d, J = 2 Hz),
3.85 (3H, s),
3.87 (3H, s).

[α]_D²² = -28.0°

(c 1.01; メタノール)

IR (KBr) cm⁻¹:

2960, 1765, 1705, 1680,
1650, 1500, 1470, 1430,
1400, 1335, 1285, 1190,
1100, 1040

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.7~1.1 (6H, m),
1.2~1.8 (3H, m),
2.4~3.4 (4H, m),
2.73 (4H, s),
3.4~4.0 (6H, m),
3.55 (1H, d, J = 2 Hz),
3.70 (1H, d, J = 2 Hz),
3.86 (6H, s),
3.91 (3H, s),
4.0~4.5 (4H, m),
4.5~5.0 (1H, m),
6.73 (1H, d, J = 9 Hz).

3.66 (3H, s),

4.1~4.5 (2H, m),

4.7~5.0 (1H, br),

7.45~8.05 (3H, m)

(ii) (2R, 3R)-3-[(S)-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸 2-(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)エチル 1/2 硫酸塩

上記で得たエステル 1.267 g (2.04 mmol) をアセトン (10 mL) に溶解し、1N 硫酸-アセトン (1.95 mmol) を加え、溶液を減圧留去した。残渣にエーテル (20 mL) を加え、残渣を固化、粉碎したのち、室温で約2時間搅拌した。これをろ過、エーテル洗浄、乾燥することにより白色粉末を 1.263 g 得た。この粉末を 2-ブタノンで再結晶し標題化合物 1.00 g を白色結晶として得た。

mp 140~142°C

6.8~7.0 (1H, broad d),

7.40 (1H, d, J = 8 Hz),

7.9~8.4 (1H, broad s)

【実施例 3】

(2R, 3R)-3-[(S)-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸フェニルエステル

以下余白。

1-メチル-2-クロロビリジニウムトシレート (3.297 g, 11 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、氷冷下参考例1で得たナトリウム塩 5.155 g (10 mmol) を加えこれにフェノール 1.035 g (11 mmol) およびトリエチルアミン 1.13 g (11 mmol) をジクロロメタン (6 mL) とともに加え、室温で3.5時間攪拌した。溶液を減圧留去し、エーテルおよび水を加え攪拌した。有機層を分取し水 0.5 N 水酸化ナトリウム、および水で洗浄した。無水芒硝で乾燥後溶液を減圧留去することにより粗体を 3.2 g 得た。カラムクロマトグラフィーで精製し白色固体として標題化合物 2.2 g を得た。

IR ν_{max} cm⁻¹:

2940, 1770, 1685, 1635,
1600, 1525, 1490, 1465,
1410, 1270, 1190, 1165,
1090, 1040, 995, 890,
680

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.93 (3H, d, J = 6 Hz),
1.00 (3H, d, J = 6 Hz),
1.3~1.9 (3H, m),
2.3~2.7 (4H, m),
3.2~4.0 (7H, m),
3.80 (1H, d, J = 2 Hz),
3.85 (3H, s),
3.87 (3H, s),
3.88 (3H, s),
4.8~5.1 (1H, m),
6.5~7.5 (8H, m),
(ii) (2R, 3R)-3-[(S)-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)]

【ブチルカルバモイル】オキシラン-2-カルボン酸フェニル 1/2 硫酸塩

上記で得たエステル体 2.28 g (4.0 mmol) をアセトンに溶解し 1 N 硫酸アセトン (3.80 mL) を加え溶液を減圧留去した。エーテル (20 mL) を加え攪拌したのち、ろ過。エーテル洗浄、減圧乾燥して白色結晶 2.175 g を得た。この結晶をアセトン (20 mL) で再結晶して、標題化合物 1.95 g を白色結晶として得た。

m.p 116~118 °C

[\alpha]_D²² -49.1°

(C 1.03, MeOH)

IR ν_{max} cm⁻¹:

2960, 1770, 1690, 1655,
1600, 1495, 1470, 1420,
1280, 1270, 1190, 1170,
1100, 1035, 1010, 950,
900, 690

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.7~1.1 (6H, m),
1.3~1.8 (3H, m),
2.5~3.4 (4H, m),
3.4~4.4 (8H, m),
3.85 (8H, s),
3.90 (3H, s),
4.5~5.1 (1H, m),
6.5~8.3 (9H, m),

【実施例 4】

(i) (2R, 3R)-3-[(S)-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)] ブチルカルバモイル】オキシラン-2-カルボン酸 5-インダニルエステル

参考例2で得たカリウム塩 4.0 g (7.5 mmol) をジクロロメタン (150 mL) に溶かし 0 °C にて、1-メチル-2-クロロビリジニウムトシレート 3.4 g (11.3 mmol) を加え、室温にて均一になるまで攪拌する。これに、5-インダノール (1.5 g, 11.3 mmol)

9) および、トリエチルアミン (1.2 g, 1.3 mmol) をジクロロメタン (5 ml) と共に加え、室温にて、1時間攪拌する。溶液を減圧留去後、残留物を酢酸エチルで抽出し、水、及和食塩水で洗浄した後無水芒硝で乾燥する。溶液を減圧留去し、粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し白色固体3.2 gを得る。

KBr
IR ν_{max} cm⁻¹:

3400, 2950, 1770, 1690,
1640, 1470, 1280, 1170,
1170, 1100, 1000, 900

¹H NMR (CDCl₃) δ:

1.0 (6H, d × 2, J = 8 Hz),
1.3~1.9 (3H, m),
2.0~2.3 (2H, m),
2.5 (4H, m),
2.9 (4H, m),
3.5 (6H, m),
3.8~3.9 (11H, m),
4.8~5.1 (1H, m),

2.6~3.4 (8H, m),
3.6~4.4 (17H, m),
4.6~5.1 (1H, m),
6.6~7.4 (6H, m).

[実施例5]

(2R, 3R)-3-[[(S)-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸トリメチルアセトキシメチルエステル

参考例2で得たカリウム塩 (0.63 g (2.0 mmol))、ビバリン酸クロロメチルエステル、5.9 ml (4.0 mmol) 10%ヨウ化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) およびアセトン (7.5 ml) の混合物を攪拌下6時間加熱還流した。冷後不溶物をろ過、アセトン洗浄し、ろ液および洗液を合せて減圧濃縮した。残渣に水 (100 ml) とエーテル (150 ml) を加え攪拌した。エーテル層を分取し、水洗、無水芒硝乾燥したのち、減圧下濃縮した。黄色油状の残渣をシリカゲ

6.5~7.3 (6H, m),

(II) (2R, 3R)-3-[[(S)-3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸5-インダニル1/2硫酸塩

上記で得たエステル体3.2 gを用い、実施例3の(II)と同様な方法にて、白色粉末の標題化合物2.8 gを得る。

m.p 154~156°C

[\alpha]_D²² -41.9°

(C = 0.95, MeOH)

KBr
IR ν_{max} cm⁻¹:

3420, 2980, 1760, 1660,
1470, 1280, 1170, 1100,
1030, 960, 900, 820

¹H NMR (¹H, CDCl₃) δ:

0.9 (6H, d × 2, J = 8 Hz),
1.3~1.7 (3H, m),
2.1 (2H, t, J = 8 Hz),

ルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色固体として標題化合物を5.09 gを得た。

KBr
IR ν_{max} cm⁻¹:

2960, 1760, 1690, 1640,
1495, 1465, 1280, 1100,
1000

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.92 (3H, d, J = 6 Hz),
0.98 (3H, d, J = 6 Hz),
1.22 (9H, s),
1.3~1.8 (3H, m),
2.3~2.6 (4H, m),
3.2~4.0 (6H, m),
3.60 (1H, d, J = 2 Hz),
3.68 (1H, d, J = 2 Hz),
3.86 (3H, s),
3.88 (6H, s),
4.7~5.1 (1H, m),
5.82 (2H, s),
6.63 (1H, d, J = 9 Hz),

7 . 0 (1 H , t = 2 . 2) ,
 6 . 97 (1 H , d , J = 9 Hz)
 (II) (2 R , 3 R) - 3 - [(S) - 3 - メチル
 - 1 - { 4 - (2 , 3 , 4 - トリメトキシフェニ
 ルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) ブ
 チルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸
 トリメチルアセトキシメチルエステル 1 / 2 硫酸
 塩

上記で得たエステル体 5 . 09 g から実施例 3
 の (II) と同様な方法にて標題化合物 5 . 00 g を
 黄色結晶性粉末として得た。

mp 97 ~ 100 °C

[α] D 21 = 32 . 5 °

(C = 1 . 06 , MeOH)

IR ν max cm⁻¹;

2980 , 1750 , 1690 , 1650 ,
 1495 , 1465 , 1280 , 1100 ,
 990

¹H NMR (CDCl₃) δ :

0 . 7 ~ 1 . 8 (9 H , m) .

(10 mmol) , 重曹 500 mg およびジメチ
 ルホルムアミド 40 mL の混合物を室温で 21 時
 間攪拌した。反応混合物を 40 °C 以下で減圧濃縮
 し、残渣にエーテル (50 mL) および水 (30
 mL) を加え攪拌した。水層をエーテル (20 mL)
 抽出し、合せた有機層を水、過和食塩水で洗
 排、乾燥 (無水 Na₂SO₄) した。減圧下溶媒
 を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィーで精製し、標題化合物 2 . 192 g を白色
 固体として得た。

IR ν max cm⁻¹;

2950 , 1790 , 1690 , 1640 ,
 1495 , 1470 , 1285 , 1260 ,
 1215 , 1170 , 1095 , 1050 ,
 980 , 900 , 750 , 690

¹H NMR (CDCl₃) δ :

0 . 91 (3 H , d , J = 6 Hz) ,
 0 . 97 (3 H , d , J = 6 Hz) ,
 1 . 3 ~ 1 . 8 (3 H , m) ,
 2 . 3 ~ 2 . 7 (4 H , m) .

1 . 21 (9 H , s) ,
 2 . 6 ~ 4 . 4 (10 H , m) ,
 3 . 62 (1 H , d , J = 2 Hz) ,
 3 . 72 (1 H , d , J = 2 Hz) ,
 3 . 85 (6 H , s) ,
 3 . 91 (3 H , s) ,
 4 . 6 ~ 5 . 0 (1 H , m) ,
 5 . 81 (2 H , s) ,
 8 . 72 (1 H , d , J = 9 Hz) ,
 6 . 82 (1 H , bd , d) ,
 7 . 38 (1 H , d , J = 9 Hz) ,
 7 . 94 (1 H , bd , s)

【実施例 6】

(I) (2 R , 3 R) - 3 - [(S) - 3 - メチル
 - 1 - { 4 - (2 , 3 , 4 - トリメトキシフェニ
 ルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) ブ
 チルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸
 フタルジニルエステル

参考例 2 で得たカリウム塩 5 . 317 g (10
 mmol) , 3 - クロロフタリド 1 . 686 g

3 . 3 ~ 4 . 0 (6 H , m) ,
 3 . 66 (1 H , d , J = 2 Hz) ,
 3 . 75 (1 H , d , J = 2 Hz) ,
 3 . 88 (9 H , s) ,
 4 . 7 ~ 5 . 1 (1 H , m) ,
 6 . 62 (1 H , d , J = 9 Hz) ,
 6 . 70 (1 H , bd , d) ,
 6 . 95 (1 H , d , J = 9 Hz) ,
 7 . 3 ~ 8 . 0 (5 H , m) .

(II) (2 R , 3 R) - 3 - [(S) - 3 - メチル
 - 1 - { 4 - (2 , 3 , 4 - トリメトキシフェニ
 ルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) ブ
 チルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸
 フタルジニル , 1 / 2 硫酸塩

上記で得たエステル体 0 . 683 g を用い実施
 例 3 の (II) と同様な方法で黄色粉末の標題化合
 物 0 . 61 g を得た。

[α] D 22 = 25 . 4 °

(C = 1 . 0 , MeOH)
 IR ν max cm⁻¹;

2 9 5 0 , 1 7 8 5 , 1 6 5 0 , 1 6 0 5 , ··· 色固体 2 . 5 g を得た。
 1 4 9 5 , 1 4 7 0 , 1 2 8 5 , 1 2 1 0 , ··· [α] d^{22} - 4 5 . 4 °
 1 1 6 5 , 1 1 0 0 , 1 0 5 0 , 9 8 0 , ··· (C = 0 . 9 8 2 , メタノール)
 9 0 5 , 7 5 0 , 6 8 5
 IR ν_{max} cm $^{-1}$:
 3 2 7 0 , 2 9 5 0 , 1 7 5 0 , 1 6 9 0 ,
 1 6 3 0 , 1 5 2 0 , 1 4 4 0 , 1 2 8 0 ,
 1 1 9 0 , 1 0 0 0 , 9 7 0 , 8 9 0 ,
 7 4 0 , 6 9 0
 NMR (^1H , CDCl $_3$) δ:
 0 . 9 (6 H, d \times 2, J = 6 Hz),
 1 . 3 ~ 1 . 8 (3 H, m),
 2 . 6 ~ 4 . 4 (1 2 H, m),
 3 . 8 4 (6 H, s),
 3 . 8 9 (3 H, s),
 4 . 5 ~ 5 . 0 (1 H, m),
 6 . 5 ~ 8 . 0 (9 H, m),

【実施例 7】

(i) (2 R, 3 R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - {4 - (3 - フェニル - 2 - プロペニル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル} プチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸ベンジルエステル

参考例 4 で得たナトリウム塩 4 . 0 g を用い、実施例 4 の(i)と同様な方法にて標題化合物の白

6 . 9 (1 H, d, J = 9 Hz),
 7 . 1 ~ 7 . 5 (1 0 H, m)
 (ii) (2 R, 3 R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - {4 - (3 - フェニル - 2 - プロペニル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル} プチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 ベンジルエステル 1 / 2 硫酸塩

上記で得られたエステル体 2 . 3 g を用い、実施例 3 の(ii)と同様な方法で標題化合物の白色粉末 1 . 9 g を得た。

[α] d^{22} - 3 2 . 0 °

(C = 0 . 9 5 8 , メタノール)
 IR ν_{max} cm $^{-1}$:
 3 2 7 0 , 2 9 5 0 , 1 7 4 0 , 1 6 5 0 ,
 1 5 2 0 , 1 4 4 0 , 1 1 3 0 , 1 2 7 0 ,
 1 1 9 0 , 9 6 0 , 8 9 0 , 8 5 0 ,
 7 5 0 , 6 9 0 , 6 1 0
 NMR (^1H , CDCl $_3$) δ:
 0 . 9 (6 H, m),
 1 . 2 ~ 1 . 7 (3 H, m),

色固体 2 . 5 g を得た。
 [α] d^{22} - 4 5 . 4 °
 (C = 0 . 9 8 2 , メタノール)
 IR ν_{max} cm $^{-1}$:
 3 2 7 0 , 2 9 5 0 , 1 7 5 0 , 1 6 9 0 ,
 1 6 3 0 , 1 5 2 0 , 1 4 4 0 , 1 2 8 0 ,
 1 1 9 0 , 1 0 0 0 , 9 7 0 , 8 9 0 ,
 7 4 0 , 6 9 0
 NMR (^1H , CDCl $_3$) δ:
 0 . 9 (6 H, d \times 2, J = 6 Hz),
 1 . 3 ~ 1 . 8 (3 H, m),
 2 . 6 (4 H, m),
 3 . 1 ~ 3 . 2
 (2 H, d, J = 6 Hz),
 3 . 4 ~ 3 . 8 (8 H, m),
 4 . 7 ~ 5 . 1 (1 H, m),
 5 . 2 (2 H, s),
 8 . 2 (1 H, dt, J = 1 6 Hz,
 6 Hz, 6 Hz),
 8 . 5 (1 H, d, J = 1 6 Hz),
 2 . 6 ~ 3 . 4 (4 H, m),
 3 . 6 (1 H, d, J = 2 Hz),
 3 . 7 (1 H, d, J = 2 Hz),
 3 . 5 ~ 4 . 2 (6 H, m),
 4 . 6 ~ 5 . 0 (1 H, m),
 5 . 1 (2 H, s),
 6 . 2 ~ 6 . 6 (1 H, m),
 6 . 7 (1 H, d, J = 1 6 Hz),
 6 . 9 (1 H, d, J = 8 Hz),
 7 . 2 ~ 7 . 4 (1 0 H, m)

【実施例 8】

(2 R, 3 R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - {4 - (3 - フェニル - 2 - プロペニル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル} プチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸、2 - (2 . 5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニル) エチルエステル

参考例 4 で得たナトリウム塩、5 . 0 g を用い、実施例 4 の(i)と同様な方法で標題化合物を白色固体として 4 . 0 g を得る。

[α] d^{22} - 3 4 . 8 °

(C = 1.005, メタノール)
IR ν_{max} cm⁻¹:

3280, 2950, 1750, 1700,
1640, 1530, 1450, 1400,
1370, 1130, 1280; 1190,
1150, 1040, 1000, 970,
900, 750, 700

NMR (¹H, CDCl₃) δ:

1.0 (6H, d × 2, J = 6 Hz),
1.4~1.6 (3H, m),
2.4~2.7 (4H, m),
2.8 (4H, s),
3.2 (2H, d, J = 6 Hz),
3.6~3.7 (4H, m),
3.7 (1H, d, J = 2 Hz),
3.6 (1H, d, J = 2 Hz),
3.8 (2H, m),
4.1~4.6 (2H, m),
4.8~5.1 (1H, m),
6.2 (1H, dt, J = 15Hz, 6Hz, 6Hz)

0.9 (6H, m),
1.2~1.7 (3H, m),
2.7 (4H, s),
2.8~3.4 (4H, m),
3.5~4.2 (10H, m),
4.2~4.4 (2H, m),
5.6~6.0 (1H, m),
6.2~6.6 (1H, m),
6.7 (1H, d, J = 16 Hz),
6.9 (1H, d, J = 8 Hz),
7.1~7.4 (5H, m)

[実験例9]

(2R, 3R)-3-[(S)-3-メチル-1-(4-(3-フェニル-2-プロペニル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバコイル]オキシラン-2-カルボン酸、フェニルエステル

参考例4で得たナトリウム塩5gを用い、実験例4の(i)と同様な方法で標題化合物1.5gを白色固体として得た。

6.5 (1H, d, J = 15 Hz),

6.8 (1H, d, J = 9 Hz),

7.1~7.4 (5H, m)

(ii) (2R, 3R)-3-[(S)-3-メチル-1-(4-(3-フェニル-2-プロペニル)ビペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバコイル]オキシラン-2-カルボン酸、2-(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)エチルエステル1/2硫酸塩

上記で得たエステル体4.0gを用い実験例3の(ii)と同様な方法で標題化合物を白色粉末として3.8g得た。

$[\alpha]_{D}^{25} = 25.2^\circ$

(C = 0.959, MeOH)

IR ν_{max} cm⁻¹:

3380, 2950, 1750, 1700,
1650, 1530, 1430, 1400,
1330, 1180, 1159, 1040,
970, 750, 690

NMR (¹H, CDCl₃) δ:

$[\alpha]_{D}^{25} = 55.8^\circ$

(C = 1.006, MeOH)

IR ν_{max} cm⁻¹:

3280, 2950, 1770, 1690,
1630, 1530, 1445; 1260,
1190, 1170, 1000, 970,
900, 740, 690

NMR (¹H, CDCl₃) δ:

1.0 (6H, d × 2, J = 6 Hz),
1.3~1.8 (3H, m),
2.3~2.6 (4H, m),
3.2 (2H, d, J = 6 Hz),
3.4~3.8 (4H, m),
3.8 (2H, d × 2, J = 2 Hz),
4.8~5.1 (1H, m),
6.2 (1H, dt, J = 16Hz, 6Hz, 6Hz),
6.5 (1H, d, J = 16 Hz),
6.8 (1H, d, J = 9 Hz),
7.0~7.5 (10H, m)

(ii) (2R, 3R)-3-[(S)-3-メチル

- 1 - { 4 - (3-フェニル-2-プロペニル) ピペラジン-1-イルカルボニル] プチルカルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸、フェニルエステル 1/2 硫酸塩

上記で得たエステル体 1.5 g を用い実施例 3 の(iii)と同様な方法で標題化合物 1.2 g を白色粉末として得た。

$[\alpha]_{D}^{22} = 43.8^{\circ}$

(C = 0.985, MeOH)

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹:

3380, 2950, 1770, 1650,
1530, 1450, 1340, 1260,
1190, 1170, 960, 890,
940, 890, 820

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.8~1.0 (6H, m),
1.4~1.7 (3H, m),
2.6~3.4 (4H, m),
3.8 (1H, d, J = 2Hz),
3.9 (1H, d, J = 2Hz),

1.22 (9H, s),
1.3~1.9 (3H, m),
2.3~2.6 (4H, m),
3.17 (2H, d, J = 6Hz),
3.4~3.7 (4H, m),
3.60 (1H, d, J = 2Hz),
3.66 (1H, d, J = 2Hz),
4.7~5.1 (1H, m),
5.81 (2H, s),
6.0~6.8 (3H, m),
7.1~7.4 (5H, m)

(ii) (2R, 3R)-3-[(S)-3-メチル-1-{4-(3-フェニル-2-プロペニル) ピペラジン-1-イルカルボニル] プチルカルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸 トリメチルアセトキシメチルエステル、1/2 硫酸塩

上記で得たエステル体 1.327 g を用い、実施例 3 の(iii)と同様な方法にて、標題化合物 1.062 g を微黄色粉末として得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹:

3.5~4.3 (6H, s),
4.6~5.0 (1H, m),
6.2~6.9 (3H, m),
7.0~7.4 (10H, m)

[実施例 10]

(i) (2R, 3R)-3-[(S)-3-メチル-1-{4-(3-フェニル-2-プロペニル) ピペラジン-1-イルカルボニル] オキシラン-2-カルボン酸、トリメチルアセトキシメチルエステル

参考例 4 で得たナトリウム塩 4.515 g を用い、実施例 5 の(i)と同様な方法で標題化合物 1.327 g を微黄色固体として得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹:

2950, 1750, 1685, 1635,
1450, 1275, 1260, 1105,
990, 740, 690

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.92 (3H, d, J = 6Hz),
0.89 (3H, d, J = 6Hz),

2960, 1755, 1650, 1450,
1280, 1115, 990, 750,
690

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.6~1.0 (6H, m),
1.22 (9H, s),
1.3~1.8 (3H, m),
2.5~4.4 (12H, m),
4.8~5.0 (1H, m),
6.80 (2H, s),
6.1~7.5 (10H, m),
8.4 (1H, bd, s),

[実施例 11]

(i) (2R, 3R)-3-[(S)-3-メチル-1-{4-(3-フェニル-2-プロペニル) ピペラジン-1-イルカルボニル] プチルカルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸、フタリジルエステル

参考例 4 で得たナトリウム塩 9.03 g を用い、実施例 6 の(i)と同様な方法で標題化合物

3.116 g を微黄色固体として得た。

IR ν_{max} cm⁻¹:

2950, 1785, 1690, 1640,
1470, 1445, 1380, 1285,
1260, 1210, 1170, 1050,
975, 750, 690

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.92 (3H, d, J = 6 Hz),
0.98 (3H, d, J = 6 Hz),
1.3~1.8 (3H, m),
2.4~2.7 (4H, m),
3.20 (2H, d, J = 6 Hz),
3.3~3.9 (4H, m),
3.67 (1H, d, J = 2 Hz),
3.76 (1H, d, J = 2 Hz),
4.7~5.1 (1H, m),
6.0~6.9 (3H, m),
7.1~8.0 (10H, m),
(ii) (2R, 3R)-3-[(S)-3-メチル
-1-(4-(3-フェニル-2-プロペニル)

8.9 (1H, b d, s)

ビペラジン-1-イルカルボニル) プチルカルバ
モイル] オキシラン-2-カルボン酸 フタリジ
ルエステル 1/2 硫酸塩

上記で得たエステル体 3.116 g を用い、実
施例3の(ii)と同様な方法で、標題化合物 2.8
68 g を微黄色粉末として得た。

[\alpha]_D²² = 17.6°

(C = 1.07, MeOH)

IR ν_{max} cm⁻¹:

2960, 1785, 1650, 1470,
1445, 1285, 1255, 1210,
1165, 1050, 970, 750,
690

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.7~1.1 (6H, m),
1.3~1.8 (3H, m),
2.6~4.4 (12H, m),
4.6~5.0 (1H, m),
6.1~8.8 (2H, m),
7.1~7.9 (11H, m),